

## **Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Fatigue mit pro-inflammatorischen Biomarkern in Patienten mit kolorektalem Karzinom**

Darmkrebs (kolorektales Karzinom) ist in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung mit jährlich über 70.000 Neuerkrankungen. Über die Lebenszeit hinweg wird jede 19. Person an Darmkrebs erkranken. Entzündliche Prozesse (Inflammation) spielen bei der Darmkrebsentstehung eine wichtige Rolle und sind mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko assoziiert. So konnte gezeigt werden, dass chronisch erhöhte Blutspiegel des Inflammationsmarkers CRP mit einem bis zu 2,9-fach gesteigerte Darmkrebsrisiko einhergehen [Gunter MJ et al, Cancer Research 2006, Impact Factor: 9.3]. Gleichzeitig reduzieren non-steroidale Antiphlogistika (Entzündungshemmer, zB Aspirin) dramatisch das Krebsrisiko, wie meine Mentorin an der amerikanischen Universität gezeigt hat (Ulrich CM et al, Nature Reviews Cancer 2006, Impact Factor 37.9).

Die onkologische Tertiärprävention beschäftigt sich mit Maßnahmen zur Gesundheitsförderung für einen bestmöglichen Verlauf mit oder nach einer Krebserkrankung. Es geht dabei um Interventionen und Veränderungen im Gesundheitsverhalten. Neben inflammatorischen Prozessen spielen körperliche Aktivität und chronische Erschöpfung (Fatigue) eine wichtige Rolle in der Tertiärprävention des Darmkrebs. Körperliche Aktivität ist mit einem geringeren Darmkrebsrisiko assoziiert, und körperlich aktivere Darmkrebspatienten profitieren von einem geringeren Sterberisiko (Meyerhardt, J Clin Oncol 2006, Impact Factor 18,4). Fatigue schränkt die Lebensqualität vieler Patienten im Verlauf einer Darmkrebserkrankung erheblich über Jahre ein und ist damit ein sehr ernstzunehmendes Symptom. Sowohl körperliche Aktivität als auch Fatigue sind unabhängig voneinander mit Inflammation assoziiert. Jedoch wurden bisher noch nicht die Effekte von körperlicher Aktivität und Fatigue auf die systemische Inflammation im Verlauf einer Darmkrebserkrankung untersucht.

In meiner Doktorarbeit werde ich (1) den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Fatigue mit pro-inflammatorischen Biomarkern, sowie (2) den Einfluß von Inflammation auf Tumorcharakteristika, wie z.B. das inflammatorische Profil untersuchen. Über meine Arbeit hinaus soll der Einfluss von Inflammation auf das Rezidivrisiko in diesen Patienten untersucht werden.

Meine Arbeit werde ich an bereits vorliegenden Daten und Proben der ColoCare Studie durchführen. Die ColoCare Studie (Studienleitung: Prof. Dr. Ulrich) ist eine internationale Kohortenstudie mit neu-diagnostizierten Darmkrebspatienten, die sich bereits seit über 8 Jahren mit dem Thema Darmkrebs und dessen Tertiärprävention beschäftigt. Einzigartig an der Studie ist die wiederholte Abnahme von Blutproben und Erfassung von Fragebögen in einem hochstandardisierten Verfahren, zu 3, 6, 12 und 24 Monaten nach der Krebsdiagnose und Operation. Hiermit lässt sich präzise der Verlauf der Biomarker messen, und mit Fatigue/körperlicher Aktivität in Bezug setzen. Aktivität wird mit einem hochpräzisen Verfahren mittels *state-of-the-art* Bewegungsmessern erfasst (ActiGraph Accelerometer). Es wurden bisher mehr als 1200 Darmkrebspatienten an den Standorten in Deutschland (Heidelberg) und den USA (Seattle, Tampa und Salt Lake City) rekrutiert. Von den Patienten wird präoperativ, sowie 6, 12 und 24 Monate nach der Operation verschiedene Bioproben (Tumor-, Normal- und Fettgewebe, Blut, Urin, Stuhl) und Fragebögen nach standardisierten Protokollen gesammelt.

In meiner Arbeit werde ich Blut und Fragebögen von 390 ColoCare Teilnehmern, die in Heidelberg rekrutiert wurden, zu mehrfachen Studienzeitpunkten untersuchen (präoperativ

und 6, 12, 24 Monate postoperativ). Fatigue werde ich anhand von Fragebogendaten analysieren. Zusätzlich stehen bereits Daten aus der direkten quantitativen Messung körperlicher Aktivität mittels Accelerometer (*ActiGraph*) zur Verfügung. Ein umfassendes Panel an pro-inflammatorischen Biomarker (IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) werde ich im Blut mittels *State-of-the-art* Multiplexing (SECTOR 2400A von Meso Scale Discovery) bestimmen. Die Ergebnisse des Projekts sollen zu personalisierten Empfehlungen für Patienten, neuen therapeutischen Ansatzpunkten und evidenzbasierten Leitlinien beitragen und damit die Tertiärprävention von Darmkrebs verbessern.

Prof. Dr. Ulrich wird meine Promotionsarbeit am Huntsman Cancer Institute (HCI) in Salt Lake City betreuen. Sie ist eine ausgewiesene Expertin im Bereich der Krebsprävention (h-Index 44, >7000 citations, >260 Publikationen) und hat bereits 2009 in der HEAL Studie mit >700 Brustkrebspatientinnen nachgewiesen, dass hohe Spiegel der Entzündungsmarker CRP und SAA mit einer gesteigerten Mortalität einhergehen (Pierce, Ulrich et al, Journal of Clinical Oncology 2009, Impact Factor: 18.4). Das Huntsman Cancer Institute ist ein Elitezentrum und trägt als Comprehensive Cancer Center die höchste Auszeichnung des amerikanischen National Cancer Instituts. Ich habe hier die Möglichkeit in einem einzigartigen Umfeld einen wichtigen Beitrag zur Tertiärprävention von Darmkrebs zu leisten und eine Förderung durch ein Stipendium würde meinen Auslandsaufenthalt zur Durchführung des Projekts ermöglichen.

#### **Milestones:**

1. Okt 2015: Beginn der Forschungsarbeit am Huntsman Cancer Institute
2. Okt 2015 – Juli 2016:
  - Aktive Mitarbeit in der Studie (Patientenrekrutierung, Patienten Follow-ups)
  - Literaturrecherche
  - Abstrahierung medizinischer Daten
  - Auswertung der Fragebögen hinsichtlich körperliche Aktivität, Fatigue und Lebensqualität
  - Biomarkermessung im Labor (multiplex panel pro-inflammatorischer Biomarker)
  - Statistische Auswertung
3. Jun 2016 – Sep 2016: Erstellen und Einreichen einer Publikation / Schreiben der Doktorarbeit
4. Sep 2016: Vorstellen der Ergebnisse auf einer internationalen Konferenz / Rückkehr nach Deutschland
5. Sep 2016 – Nov 2016: Fertigstellung und Abgabe der Promotion/ Zweite Publikation